

WO9818794

Title:

**NOVEL HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USES
THEREOF**

Abstract:

Heterocyclic amide compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof; medicinal compositions thereof; and medicinal uses of the same wherein each symbol is as defined in the specification. These compounds and pharmacologically acceptable salts thereof have excellent effects of inhibiting chymases on mammals including human being and can be administered orally or parenterally. Thus, they are useful as chymase inhibitors in preventing and treating various diseases caused by chymases typified by those caused by angiotensin II.

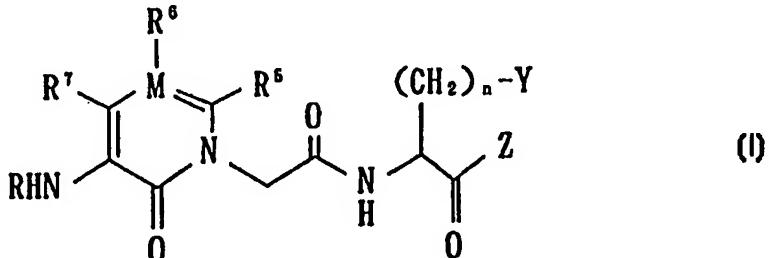
(51) 国際特許分類6 C07D 413/12, 417/12, 498/04, 239/47, C07K 5/04, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO98/18794
		(43) 国際公開日 1998年5月7日(07.05.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03839		(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル) Osaka, (JP)
(22) 国際出願日 1997年10月22日(22.10.97)		(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) 優先権データ 特願平8/284471 1996年10月25日(25.10.96) JP 特願平9/194106 1997年7月18日(18.07.97) JP		(75) 添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ミドリ十字 (THE GREEN CROSS CORPORATION)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区今橋一丁目3番3号 Osaka, (JP)		
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 赤星文彦(AKAHOSHI, Fumihiko)[JP/JP] 足森厚之(ASHIMORI, Atsuyuki)[JP/JP] 芳村琢也(YOSHIMURA, Takuya)[JP/JP] 江田昌弘(EDA, Masahiro)[JP/JP] 坂下 弘(SAKASHITA, Hiroshi)[JP/JP] 中島政英(NAKAJIMA, Masahide)[JP/JP] 今田光昭(IMADA, Teruaki)[JP/JP] 〒573 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社 ミドリ十字 中央研究所内 Osaka, (JP)		

(54)Title: NOVEL HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USES THEREOF

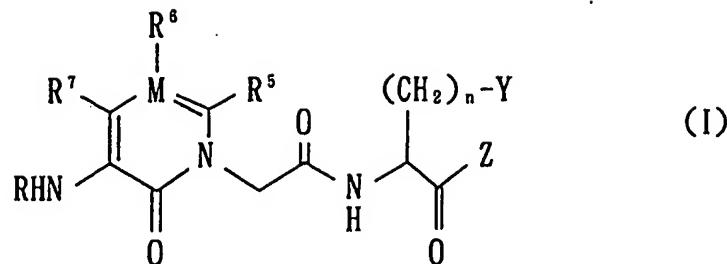
(54)発明の名称 新規な複素環式アミド化合物およびその医薬用途

(57) Abstract

Heterocyclic amide compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof; medicinal compositions thereof; and medicinal uses of the same wherein each symbol is as defined in the specification. These compounds and pharmacologically acceptable salts thereof have excellent effects of inhibiting chymases on mammals including human being and can be administered orally or parenterally. Thus, they are useful as chymase inhibitors in preventing and treating various diseases caused by chymases typified by those caused by angiotensin II.



式(I)



[式中、各記号は明細書中に記載のとおりである。]

で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途である。

本発明の複素環式アミド化合物およびその薬理学的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し、優れたキマーゼ群の阻害作用を有し、経口および非経口投与が可能である。したがって、キマーゼ阻害剤として有用であり、アンジオテンシンIIに起因する各種疾患をはじめとするキマーゼに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

A L	アルバニア	F I	フィンランド	L T	リトアニア	S N	セネガル
A M	アルメニア	F R	フランス	L U	ルクセンブルグ	S Z	スワジランド
A T	オーストリア	G A	ガボン	L V	ラトヴィア	T D	チャード
A J	オーストラリア	G B	英國	M C	モナコ	T G	トーゴー
A Z	アゼルバイジャン	G E	グルジア	M D	モルドヴァ	T J	タジキスタン
B A	ボスニア・ヘルツェゴビナ	G H	ガーナ	M G	マダガスカル	T M	トルクメニスタン
B B	バルバドス	G M	ガンビア	M K	マケドニア旧ユーゴス	T R	トルコ
B E	ベルギー	G N	ギニア	M L	マリ	T T	トリニダッド・トバゴ
B F	ブルキナ・ファソ	G W	ギニア・ビサオ	M N	モーリタニア	U A	ウクライナ
B G	ブルガリア	G R	ギリシャ	M R	モンゴル	U G S	ウガンダ
B J	ベナン	H U	ハンガリー	M W	マラウイ	U U Z	米國
B R	ブラジル	I D	インドネシア	M X	スキシコ	V N	ウエストナム
B Y	ベラルーシ	I E	アイルランド	N E	ニジエール	Y U	ユゴースラヴィア
C A	カナダ	I L S	イスラエル	N L	オランダ	Z W	シンパプエ
C F	中央アフリカ	I S T	イスランド	N O	ノーノルウェー		
C G	コンゴ共和国	I T	イタリア	N Z	ニュージーランド		
C H	スイス	J P	日本	P I	ポーランド		
C I	コートジボアール	K E	ケニア	P T	ポルトガル		
C M	カムルーン	K G S	キルギス	R O	ルーマニア		
C N U	中国	K P	北朝鮮	R U	ロシア		
C C U	キューバ	K R	韓国	S D	スダン		
C C Y	キプロス	K Z	カザフスタン	S E G	スウェーデン		
C C Z	チエコ	L C	セント・ルシア	S G	シンガポール		
D D E	ドイツ	L I K	リヒテンシュタイン	S I	スロヴェニア		
D K E	デンマーク	L K	シリベリア	S K	スロ伐キア		
E E S	エストニア	L R	スリベリア	S J	シエラ・レオネ		
E S	スペイン	L S	レソト				

明細書

新規な複素環式アミド化合物およびその医薬用途

技術分野

本発明は、新規な複素環式アミド化合物およびその薬理学上許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関する。特に薬理学上、診断上、また疾患の予防・治療において有用なピリドンおよびピリミドンアセトアミド誘導体およびその薬理学上許容されうる塩に関する。また本発明は、上記複素環式アミド化合物の合成に必要な中間体に関する。

背景技術

アンジオテンシンIIは、血管を強く収縮させることによる血圧上昇や、副腎皮質からナトリウム貯留作用を有するアルドステロンの分泌を刺激する等の生理活性を有し、高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性および非糖尿病性腎疾患、PTCA（経皮的経管的冠動脈形成術）後の血管再狭窄等の疾患の原因物質または危険因子と考えられている。

このアンジオテンシンIIは、生体内に存在するアミノ酸10個からなるペプチドであるアンジオテンシンIからアミノ酸2残基が切断されて生成すること、また、当該切断にはアンジオテンシン変換酵素（ACE）が関与していることが知られており、ACE阻害剤は、上記疾患の予防・治療剤として数多く開発されている。

ところで、近年、セリンプロテアーゼのサブファミリーの一つである、ヒト心臓キマーゼ、ヒト肥満細胞キマーゼおよびヒト皮膚キマーゼを含むキマーゼ群の作用が注目されている。

キマーゼは、上記のアンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換において、ACEに基づかないアンジオテンシンIIの生成過程に関与することが明らかにされている（Okunishiら、Jpn. J. Pharmacol. 1993, 62, p207 等）他、細胞外マトリックス、サイトカイン、サブスタンスP、VIP（バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド）、アボ蛋白B等の多くの生理活性物質を基質とすることが知られ、さらにコラゲナーゼ等の他のプロテアーゼの活性化にかか

WO9818794

Title:

**NOVEL HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USES
THEREOF**

Abstract:

Heterocyclic amide compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof; medicinal compositions thereof; and medicinal uses of the same wherein each symbol is as defined in the specification. These compounds and pharmacologically acceptable salts thereof have excellent effects of inhibiting chymases on mammals including human being and can be administered orally or parenterally. Thus, they are useful as chymase inhibitors in preventing and treating various diseases caused by chymases typified by those caused by angiotensin II.

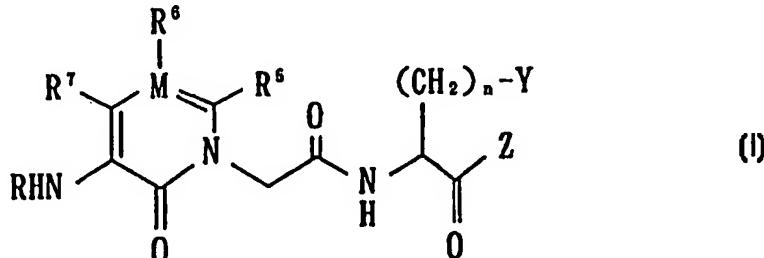
(51) 国際特許分類6 C07D 413/12, 417/12, 498/04, 239/47, C07K 5/04, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO98/18794
		(43) 国際公開日 1998年5月7日(07.05.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03839		(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル) Osaka, (JP)
(22) 国際出願日 1997年10月22日(22.10.97)		(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) 優先権データ 特願平8/284471 1996年10月25日(25.10.96) JP 特願平9/194106 1997年7月18日(18.07.97) JP		(75) 添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ミドリ十字 (THE GREEN CROSS CORPORATION)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区今橋一丁目3番3号 Osaka, (JP)		
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 赤星文彦(AKAHOSHI, Fumihiko)[JP/JP] 足森厚之(ASHIMORI, Atsuyuki)[JP/JP] 芳村琢也(YOSHIMURA, Takuya)[JP/JP] 江田昌弘(EDA, Masahiro)[JP/JP] 坂下 弘(SAKASHITA, Hiroshi)[JP/JP] 中島政英(NAKAJIMA, Masahide)[JP/JP] 今田光昭(IMADA, Teruaki)[JP/JP] 〒573 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 株式会社 ミドリ十字 中央研究所内 Osaka, (JP)		

(54)Title: NOVEL HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USES THEREOF

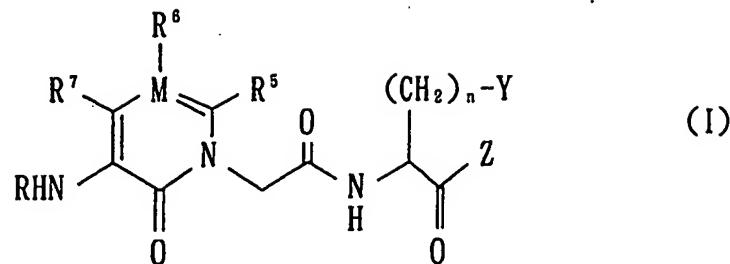
(54)発明の名称 新規な複素環式アミド化合物およびその医薬用途

(57) Abstract

Heterocyclic amide compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof; medicinal compositions thereof; and medicinal uses of the same wherein each symbol is as defined in the specification. These compounds and pharmacologically acceptable salts thereof have excellent effects of inhibiting chymases on mammals including human being and can be administered orally or parenterally. Thus, they are useful as chymase inhibitors in preventing and treating various diseases caused by chymases typified by those caused by angiotensin II.



式(I)



〔式中、各記号は明細書中に記載のとおりである。〕

で表される複素環式アミド化合物またはその薬理学上許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途である。

本発明の複素環式アミド化合物およびその薬理学的に許容されうる塩は、ヒトを含む哺乳動物に対し、優れたキマーゼ群の阻害作用を有し、経口および非経口投与が可能である。したがって、キマーゼ阻害剤として有用であり、アンジオテンシンIIに起因する各種疾患をはじめとするキマーゼに起因する各種疾患等の予防・治療に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

A L	アルバニア	F I	フィンランド	L T	リトアニア	S N	セネガル
A M	アルメニア	F R	フランス	L U	ルクセンブルグ	S Z	スワジランド
A T	オーストリア	G A	ガボン	L V	ラトヴィア	T D	チヤード
A U	オーストラリア	G B	英國	M C	モナコ	T G	トーゴー
A Z	オゼルバイジャン	G E	グルジア	M D	モルドヴァ	T J	タジキスタン
B A	ボスニア・ヘルツェゴビナ	G H	ガーナ	M G	マダガスカル	T M	トルクメニスタン
B B	バルバドス	G M	ガンビア	M K	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	T R	トルコニダップ・トバゴ
B E	ベルギー	G N	ギニア	M L	マリ	U A	ウクライナ
B F	ブルキナ・ファソ	G W	ギニア・ビサオ	M N	モンゴル	U G	ウガンダ
B G	ブルガリア	G R	ギリシャ	M R	モーリタニア	U S	米国
B J	ベナン	H U	ハンガリー	M W	マラウイ	U Z	ウズベキスタン
B R	ブラジル	I D	インドネシア	M X	メキシコ	V N	ヴィエトナム
B Y	ベラルーシ	I E	イル란드	N E	ニジエール	Y U	ヨーロッパ
C A	カナダ	I L	イスラエル	N L	オランダ	Z W	ジンバブエ
C F	中央アフリカ	I S	イスランド	N O	ノルウェー		
C G	コンゴ共和国	I T	イタリア	N Z	ニュージーランド		
C H	スイス	J P	日本	P L	ポーランド		
C I	コートジボアール	K E	ケニア	P T	ポルトガル		
C M	カムルーン	K G	キルギス	R O	ルーマニア		
C N	中国	K P	北朝鮮	R U	ロシア		
C C U	キューバ	K R	韓国	S D	スードン		
C C Y	キプロス	K Z	カザフスタン	S E	スウェーデン		
C C Z	チェシコ	L C	セント・ルシア	S G	シンガポール		
D E	ドイツ	L I	リヒテンシュタイン	S I	スロ伐キア		
D K	デンマーク	L K	シリ・ランカ	S K	スロヴェニア		
E E	エストニア	L R	スリベリア	S J	シエラ・レオネ		
E S	スペイン	L S	レソト				

明細書

新規な複素環式アミド化合物およびその医薬用途

技術分野

本発明は、新規な複素環式アミド化合物およびその薬理学上許容されうる塩、その医薬組成物、およびその医薬用途に関する。特に薬理学上、診断上、また疾患の予防・治療において有用なピリドンおよびピリミドンアセトアミド誘導体およびその薬理学上許容されうる塩に関する。また本発明は、上記複素環式アミド化合物の合成に必要な中間体に関する。

背景技術

アンジオテンシンIIは、血管を強く収縮させることによる血圧上昇や、副腎皮質からナトリウム貯留作用を有するアルドステロンの分泌を刺激する等の生理活性を有し、高血圧、心肥大、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病性および非糖尿病性腎疾患、PTCA（経皮的経管的冠動脈形成術）後の血管再狭窄等の疾患の原因物質または危険因子と考えられている。

このアンジオテンシンIIは、生体内に存在するアミノ酸10個からなるペプチドであるアンジオテンシンIからアミノ酸2残基が切断されて生成すること、また、当該切断にはアンジオテンシン変換酵素（ACE）が関与していることが知られており、ACE阻害剤は、上記疾患の予防・治療剤として数多く開発されている。

ところで、近年、セリンプロテアーゼのサブファミリーの一つである、ヒト心臓キマーゼ、ヒト肥満細胞キマーゼおよびヒト皮膚キマーゼを含むキマーゼ群の作用が注目されている。

キマーゼは、上記のアンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換において、ACEに基づかないアンジオテンシンIIの生成過程に関与することが明らかにされている（Okunishiら、Jpn. J. Pharmacol. 1993, 62, p207 等）他、細胞外マトリックス、サイトカイン、サブスタンスP、VIP（バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド）、アポ蛋白B等の多くの生理活性物質を基質とすることが知られ、さらにコラゲナーゼ等の他のプロテアーゼの活性化にかか

わることも明らかになってきている (Miyazakiら、医学のあゆみ 1995, 172, p559)。

従って、キマーゼの阻害剤は、ACE非依存性のアンジオテンシンIIの生成を抑制することにより、アンジオテンシンII作用の阻害剤として期待される他、キマーゼに起因する各種疾患の予防・治療剤としても期待され、これらの考えに基づくキマーゼ阻害剤に関する特許出願も既になされている (W093/25574)。

ところで、PFIZER Inc. の出願した上記特許W093/25574には、ヒト心臓キマーゼを含むキマーゼ群の阻害剤である一連のペプチド性化合物が開示されている。しかし、それら化合物はペプチド性であるがゆえに経口吸収性等の点でまだ不十分であり、また、薬理試験結果は全く示されていない。

一方、ZENECA Inc. の出願した特許 (特開平5-286946号公報、特開平6-56785号公報、W093/21210) および J. Med. Chem. 1994, 37, p1259、J. Med. Chem. 1994, 37, p3090、J. Med. Chem. 1994, 37, p3303、J. Med. Chem. 1994, 37, p3313、J. Med. Chem. 1995, 38, p98、J. Med. Chem. 1995, 38, p212等には、ヒト白血球エラスター阻害剤である複素環式化合物が開示または報告されており、それら化合物はヒト白血球エラスターを選択的に阻害することが知られている。

また、ICI Americans Inc. (現ZENECA Inc.) の出願した特許 (特開昭64-45395号公報) および J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, p1854、J. Med. Chem. 1995, 38, p76、J. Med. Chem. 1995, 38, p3972 等には、複素環を有するペプチド性化合物が開示または報告されており、それら化合物もヒト白血球エラスターを選択的に阻害することが知られている。

本発明の目的は、優れたキマーゼ阻害活性を有する新規な化合物、その医薬組成物、およびキマーゼ阻害剤を提供することである。

発明の開示

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、ZENECA Inc. 等の開示した化合物の構造の一部を修飾または変換することで、ヒト白血球エラスター